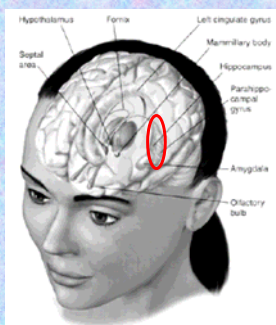
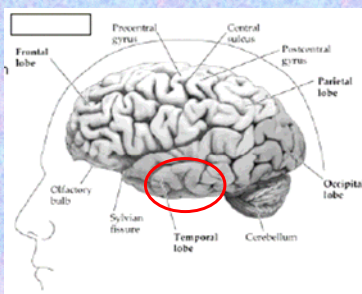




Ruolo del rumore nell' epilessia del lobo medio temporale^(*)

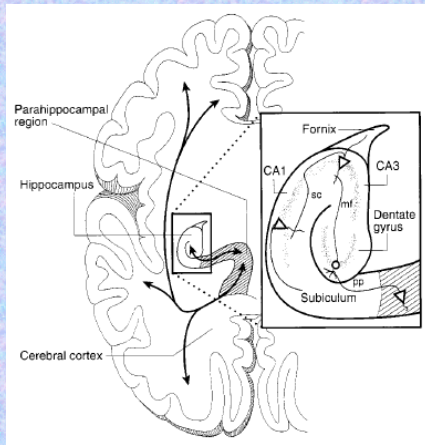
(*) partially from **C. Casarino**, G.L. Aiello, D. Valenti, B. Spagnolo (2008). Noise Influence on Correlated Activities in a Modular Neuronal Network: from Synapses to Functional Connectivity. In: ESANN 2008, 16° European Symposium on Artificial Neural Network, Advances in Computational Intelligence and Learning. Bruges (Belgium), 23-25 April 2008. EVERE: Michel Verleysen, Ed. (pp. 355-360). ISBN: 2-930307-08-0; and from **C. Casarino** PhD Thesis

Lobo Temporale Medio e Ippocampo



- La corteccia cerebrale è la parte più esterna della struttura cerebrale
- E' formata da circa 10^{11} neuroni
- E' suddivisa in aree funzionali
- Lateralmente in basso vi è la parte del lobo temporale medio, la cui funzione è legata al sistema auditivo
- All'interno della corteccia cerebrale vi sono altre strutture tra cui l'ippocampo con la sua forma caratteristica a "cavallo".

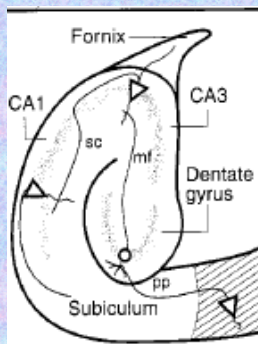
Ippocampo: struttura e funzione



- Nell'ippocampo convogliano segnali provenienti da varie zone della corteccia sensoriale
- I segnali entrano dalla zona parahippocampale e attraversano il Gyrus Dentato, la zona CA3, CA1 ed il Subiculum per poi essere riproiettati nelle zone corticali

- Essendo il Subiculum cortocircuitato con il Gyrus Dentato i segnali di output possono essere riconvogliati nell'input: le informazioni rimangono in "oscillazione" all'interno dell'ippocampo.

Ippocampo: struttura e funzione



- In questo modo l'ippocampo espleta le sue funzioni legate alla memoria, cioè il recupero delle informazioni già acquisite, la rielaborazione dei segnali e la transizione dalla memoria a breve termine a quella lungo termine cioè il learning.

- Durante queste funzioni, gruppi di neuroni si attivano in maniera sincrona e quasi periodica a frequenze dell'ordine degli hertz.
- La sua funzione è anche legata anche ai processi cognitivi ed emozionali legati alla formazione dell'io, espletati per altro dall'amigdala con cui è a stretto contatto.

Epilessia del lobo temporale medio

Sintomi

- Nell'epilessia parziale semplice si possono rilevare:
 - alterazioni delle percezioni auditive, visive, gustative e tattili
 - esaltazione di stati mentali come rabbia, euforia, angoscia
 - il soggetto rimane cosciente
- Nell'epilessia parziale complessa si possono rilevare:
 - perdita di coscienza
 - incapacità di coordinare i movimenti di mani e bocca
 - sguardo fisso
 - incapacità di coordinare il linguaggio ed il comportamento

Epilessia del lobo temporale medio

- Nell'epilessia totale complessa
 - vengono esaltati tutti i sintomi relativi a quella parziale ed in particolar modo,
 - l'incapacità di coordinare i movimenti viene estesa a tutti gli arti del corpo
 - spesso è preceduta da sintomi caratteristici del tipo parziale semplice

Le crisi epilettiche hanno durata che varia da pochi secondi a qualche minuto.

Epilessia del lobo temporale medio

Cause

- gruppi estesi di neuroni (**fuochi epilettici**) all'interno dell'ippocampo vanno in **oscillazione sincrona continuata** per tempi caratteristici che sono quelli delle crisi epilettiche
- tale attività sincrona si estende a neuroni della corteccia del lobo temporale medio
- l'entità dell'estensione ad una piccola/media/totale parte del lobo temporale determina il tipo e l'intensità dell'attacco epilettico

Eziologia

Le cause della comparsa dei fuochi epilettici sono IGNOTE

Epilessia del lobo temporale medio

Trattamento

- Farmacologico
 - **farmaci inibitori che smorzano l'attività dei fuochi epilettici**
- Chirurgico
 - **asportazione dei fuochi epilettici**

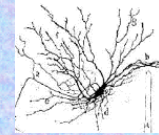
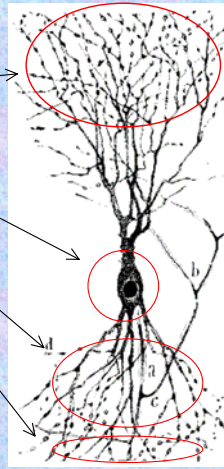
Il trattamento farmacologico in questo tipo di epilessia risulta essere poco soddisfacente.

I Neuroni nell'Ippocampo

- L'ippocampo contiene circa **10^8 neuroni**. Più del 90% sono di tipo **piramidale** la restante parte sono di tipo **sferico**, di dimensioni ridotte.

Ciascun neurone è caratterizzato da:

- una **zona dendritica (input)**
- un **nucleo cellulare**
- una **zona assonale**
- una **zona sinaptica (output)**



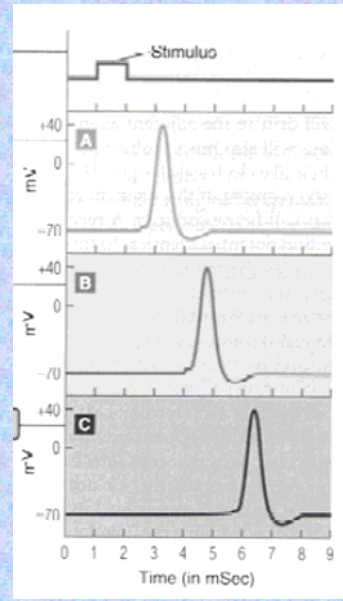
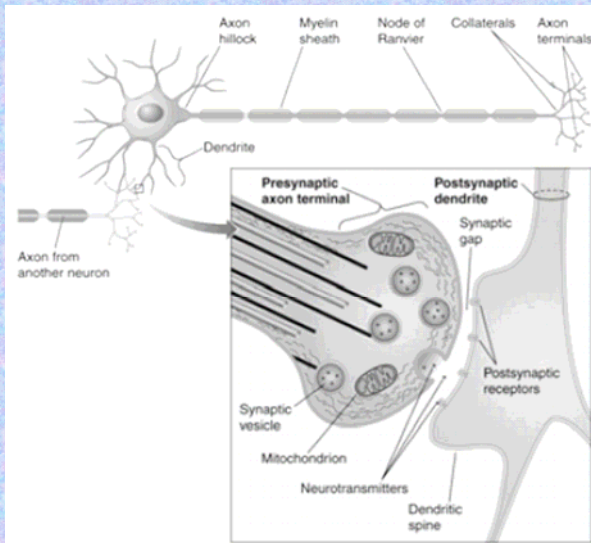
Un singolo neurone può essere connesso, in media, con **10^{4-5}** neuroni

Come comunicano i Neuroni



I **micro-potenziali** generati nella zona dendritica attivano la propagazione dei **potenziali di azione (PA)** lungo gli assoni. I PA arrivati nelle zone terminali stimolano nelle sinapsi il rilascio dei neurotransmettitori; quest'ultimi diffondono attraverso lo spazio extracellulare nelle zone post-sinaptiche dendritiche che a sua volta generano i micropotenziali. **In questo modo il segnale si propaga da una neurone all'altro.**

Come comunicano i neuroni



I sistemi neuronali sono *rumorosi*

- Esempi sono:
 - le fluttuazioni del potenziale di membrana
 - la natura “discreta” del segnale sinaptico
 - la variabilità dell’intervallo inter-spike nel pattern di attività.
- Studi sperimentali e computazionali hanno dimostrato che il rumore ha un ruolo importante nel sistema sensoriale.
- Nella corteccia cerebrale il rumore sinaptico mantiene la membrana cellulare in uno stato di alta conduttanza, il che facilita le **proprietà computazionali del network**, come anche la **capacità di amplificare deboli segnali (risonanza stocastica)** e di **rilevare le coincidenze temporali (risoluzione temporale).**

Il rumore è *correlato*

- Il rumore sull'intera rete neuronale è il risultato **dell'interazione di tipo stocastico** tra i singoli neuroni
- Questi ultimi, “**parlano**” tra loro influenzandosi per degli intervalli di tempo che possono variare
- Il “brusio” o *rumore* prodotto sui neuroni vicini risulta quindi essere di tipo correlato su tempi caratteristici
- **Questi tempi sono detti tempi di correlazione**

Il Sistema Ippocampo è *complesso*

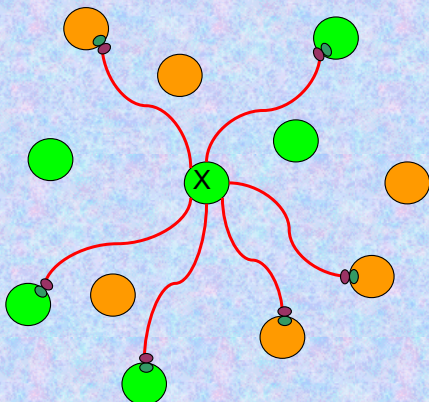
- Il **numero di neuroni** è dell'ordine di **10^8**
- **Ogni neurone interagisce** con almeno **10^4** neuroni vicini
- **Le interazioni** sono **non lineari**
- Le interazioni avvengono su **scale spazio-temporali differenti** (micro-micro; meso-meso; macro-macro)
- Le interazioni sono di tipo **cooperativo** (micro-meso; meso-macro; macro-micro; e viceversa)
- **Il sistema è aperto**: scambio di massa, energia termica, entropia, etc.
- **Il sistema non è all'equilibrio termodinamico** (ciò gli consente di vivere)
- **Il sistema è rumoroso**: fluttuazione potenziale di membrana, rumore alle sinapsi etc.

Come costruire un modello?

- Scelta di una variabile “chiave” macroscopica: la **percentuale di neuroni attivi** λ
- Formulazione della **funzione energia** del sistema che tenga conto delle proprietà di complessità suddette
- **Queste proprietà spesso sono dedotte dalla fenomenologia**, cioè derivano dall'osservazione sperimentale o anche simulata del sistema
- Quindi non possono essere dedotte utilizzando un approccio rigorosamente **RIDUZIONISTICO**
- La funzione energia risulta perciò di tipo **EURISTICO**
- Derivazione della **forza “generalizzata”** dalla funzione energia
- Applicazione del secondo principio della dinamica
- Introduzione del rumore correlato

Costruiamo la funzione energia

La **funzione energia** è legata al **costo metabolico** necessario per il circolo di un potenziale di azione nell'intera rete neuronale.



- Il generico neurone X si attiva facendo propagare i PA lungo i rami assonali (**in rosso**).
- Nelle zone terminali sinaptiche vengono rilasciati i neurotrasmettitori
- quindi vengono attivate le zone post-sinaptiche dei neuroni target.
- i tre processi richiedono consumo di energia metabolica (ATP).

In un'ottica puramente RIDUZIONISTICA, trascurando gli effetti COOPERATIVI tra i neuroni, il costo totale sarà allora dato dalla semplice somma dei tre contributi estesi all'intera rete neuronale.

Costruiamo la funzione energia

Il costo globale dipenderà quindi da:

- numero totale di neuroni **N**,
- percentuale di neuroni attivi λ
- connettività **h**

La connettività **h** rappresenta la percentuale di neuroni con cui il generico neurone forma legami assionali.

$$C_{TOT} = C_{ax} + C_{pre} + C_{post} =$$

$$C_{TOT} = hN^2 (c_1 \lambda + c_{post} \lambda^2) \quad (ATP)$$

Costruiamo la funzione energia

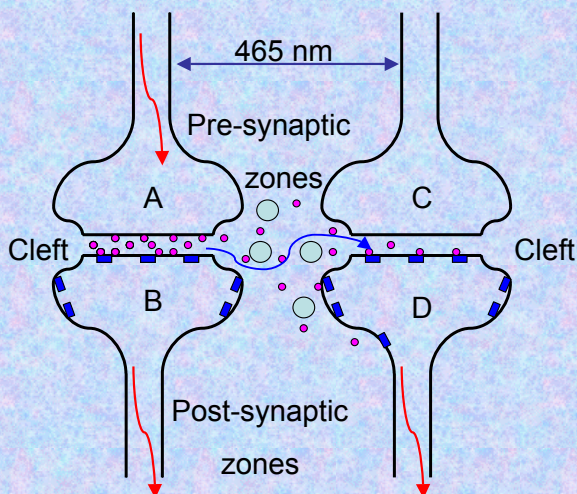
Complichiamo il modello inserendo nella funzione energia gli effetti cooperativi.

Includeremo in questa espressione **un parametro *h*** (la *connettività hard-wired funzionale*) nel quale sono sintetizzate caratteristiche cooperative tipiche dell'ippocampo relative a **scale spazio-temporali differenti**, come le seguenti:

- Spillover del Glutammato, a livello di sinapsi adiacenti
- Effetto inibitore del GABA, tra neuroni adiacenti
- Connettività, lungo l'area target di un neurone

Caratteristiche dell'Ippocampo: spillover del glutammato

- La comunicazione tra i neuroni è fondamentalmente assonale-dendritica tramite le sinapsi.
- Il **Glutammato** che diffonde dalle clefts sinaptiche verso lo spazio extracellulare contribuisce anche alla neuro-comunicazione. Tale tipo "soft" di comunicazione è noto come "**spillover**".
- La densità di Glutammato nello spazio extracellulare aumenta con il numero di neuroni attivi, ed è controllato da meccanismi di re-uptaking e degradazione enzimatica.



• Anche se non vi è alcun AP nel neurone in C, un nuovo AP è generato in D. Questo significa che

...

• Propagazione di un potenziale d'azione (AP) (freccia rossa), lungo l'assone di un neurone (A), culmina con il rilascio di Glu (cerchi fucsia) nella cleft sinaptica .

• Glu attiva i recettori NMDA (rettangoli blu) nella zona post-sinaptica del neurone B: un nuovo AP è generato.

• Una percentuale di Glu sfugge dalla cleft sinaptica e diffonde nella matrice extra-cellulare, fino a raggiungere i recettori NMDA di neuroni adiacenti

- Il numero di neuroni attivi cresce senza un proporzionale incremento del numero di collegamenti assionali attivi (azione: **replace**)

- Nell'ippocampo, circa il 30% dei recettori NMDA di una singola sinapsi è attivata con l'azione esterna del glutammato

- Così, data sufficiente attività, un potenziale di azione può essere generato dal Glu di diffusione, che è un modo meno costoso di comunicazione, perchè non presuppone consumo di ATP.

Caratteristiche dell'Ippocampo: effetto inibitorio del Gaba

- La maggior parte dei neuroni sono **piramidali**, altri (meno del 10%) sono più piccoli detti **interneuroni**.

- I Neuroni piramidali sono **eccitatori** e rilasciano il Glutammato; gli Interneuroni sono **inibitori** e rilasciano il GABA.

- Il ruolo degli interneuroni è quello di stabilizzare l'attività della rete e favorire oscillazione sincrone.

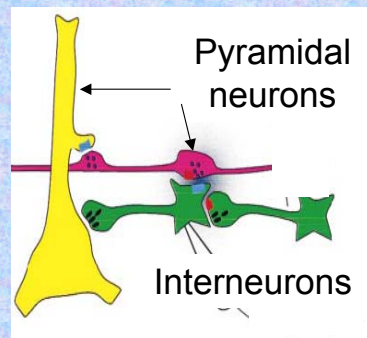
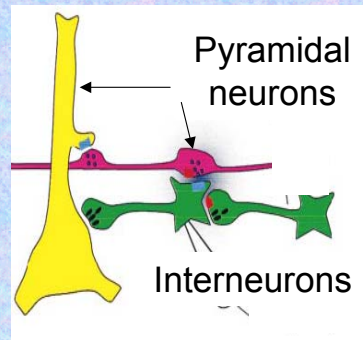


Fig. 2

- Le azioni inibitorie degli Interneuroni sugli assoni dei piramidali sono locali e controllate dallo spillover del glutammato. Infatti:

- Il glutammato, grazie allo spillover (nube blu) da i neuroni piramidali, raggiunge le sinapsi degli Interneuroni e attiva i recettori MG (metabotropic glutammato), che a sua volta, aumentano il rilascio di GABA.

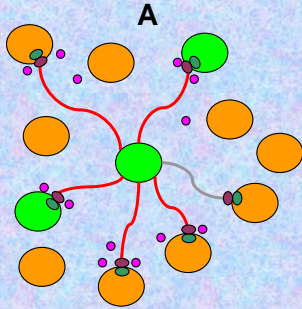


- Così, il numero di collegamenti assionali attivi piramidali assionali è contenuto attraverso un effetto feedback inibitorio dovuto allo spillover del glutammato (azione: **replace and kill**).

- La mancata limitazione di tale meccanismo potrebbe svolgere un ruolo in iniziare e/o propagare i fuochi epilettici.

- Incrementi di glutammato extracellulare, sono stati segnalati immediatamente prima di un attacco nei pazienti con **epilessia del lobo temporale** (TLE).

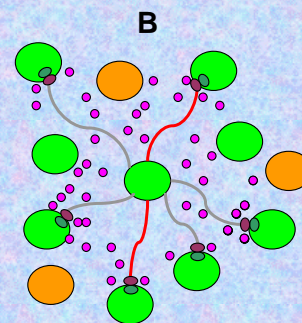
Caratteristiche dell'ippocampo: la connettività hard-wired funzionale



- La diffusione dei neurotrasmettitori, dovuta allo spillover del glutammato, va in competizione con la connettività hard-wired

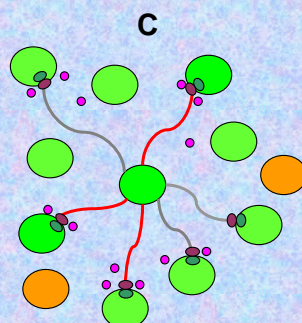
- Il numero di neuroni attivi cresce senza un proporzionale incremento del numero di collegamenti assionali attivi (azione: **replace**), infatti:

- Quando λ è bassa (condizione A) gli effetti sono trascurabili; parecchia energia (ATPs) è utilizzata per la trasmissione dei AP e per il rilascio delle vescicole sinaptiche. La maggior parte dei collegamenti assionali può essere utilizzata per la trasmissione AP (links **rossi**)



- Quando λ cresce (condizione B), il livello di ATPs diminuisce, il glutammato aumenta nello spazio extracellulare, sostituendo in tal modo la neurotrasmissione assonale con una più "economica".

- Al di là di un certo livello di attività, gli effetti inibitori a feedback dovuti all'azione dello spillover del glutammato, riducono il numero dei links attivi assionali tagliando fuori (**replace and kill**) i collegamenti dal processo di comunicazione. Di conseguenza, solo pochi links assionali sono effettivamente attivi, mentre la restante parte rimangono inattivi (links grigi).



- Il re-uptaking del Glutammato quindi contrasta gli effetti di cooperazione tra le sinapsi (condizione C), spostando quindi la comunicazione alla modalità hard-wired (**mopping-up**)

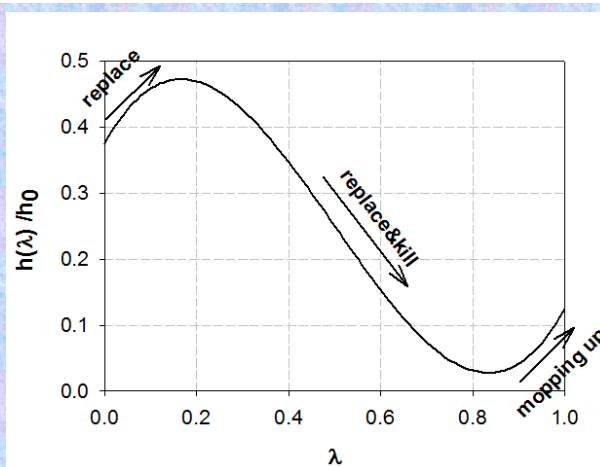
La connettività hard-wired funzionale

• Al fine di prendere in considerazione gli effetti dello spillover sulla connettività (*replace*, *replace and kill*, *mopping-up*) si definisce una "**connettività hard-wired funzionale**", che dipende dal livello di concentrazione extracellulare dei neurotrasmettitori, o, equivalentemente, dal livello di attività λ della rete neuronale. Così, abbiamo:

$$h(\lambda)$$

La legge più semplice, che si adatta alle nostre ipotesi, è una cubica:

$$h(\lambda) = h_0 \left[a(\lambda - \lambda_0)^3 + c(\lambda - \lambda_0) + d \right]$$

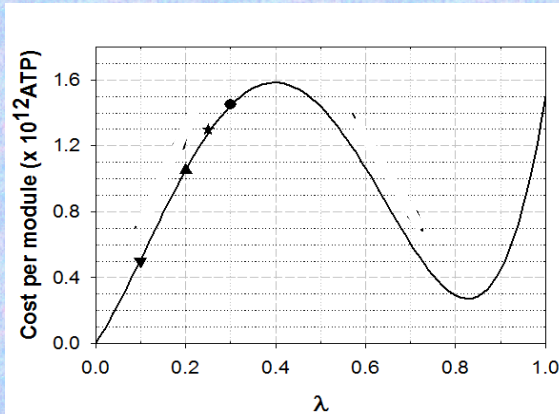


Nella fase iniziale ($\lambda \leq 0.15$) la modalità diffusiva sostituisce gradualmente quella hard-wired (*replace*). Nella seguente fase discendente ($0.15 < \lambda \leq 0.85$) i collegamenti non solo sono sostituiti dalla diffusione ma sono anche tagliati dalla azione inibitoria del GABA : due effetti sinergici (*replace and kill*) concorrono alla riduzione del numero di links attivi. Nell'ultima fase, i neurotrasmettitori sono "*mopped up*" attraverso una programmazione di assorbimento e/o eliminati dalla degradazione enzimatica, in modo da ridurre l'influenza delle modalità di diffusione.

Espressione dell'energia ed equazione del moto

Il **costo metabolico per AP** relativo al funzionamento dell'intera rete neuronale, sostituendo alla semplice connettività h quella *funzionale* $h(\lambda)$, risulta essere:

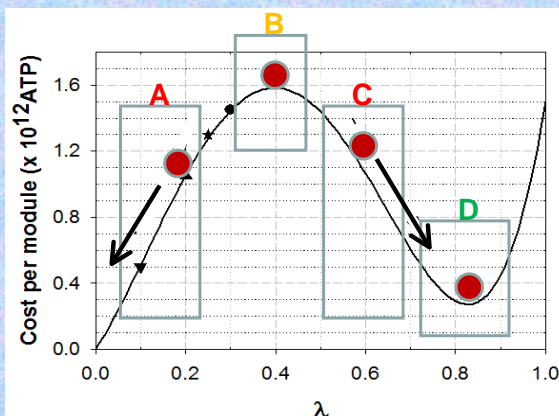
$$C = N^2 h(\lambda) [\alpha \lambda^2 + \beta \lambda]$$



Questa espressione dipende essenzialmente dalla **percentuale di neuroni attivi** λ (il parametro "chiave" macroscopico) e risulta essere una **equazione di 5° grado in λ** . Siamo ora in grado di ricavare la forza generalizzata agente sul sistema. Per fare ciò ci aiuteremo con un'analogia MECCANICA.

Espressione dell'energia ed equazione del moto

Supponiamo di identificare il parametro λ con la posizione x di una particella di massa m soggetta alla forza peso e costretta però a muoversi sul profilo indicato in figura. Ricordando che **la forza si ottiene dalla derivata (cambiata di segno) dell'energia C rispetto a x** , possiamo notare varie zone:

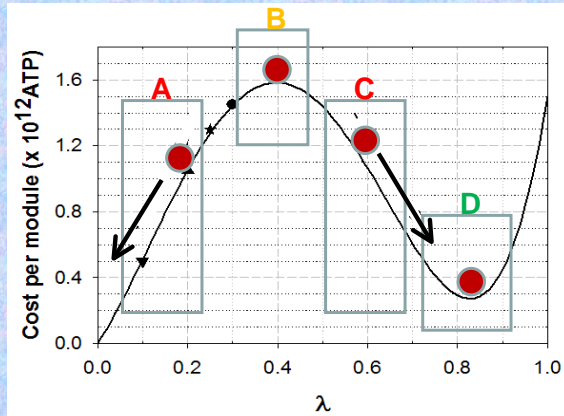


- **A:** zona di instabilità
- **B:** zona di equilibrio instabile
- **C:** zona di instabilità
- **D:** zona di equilibrio stabile

Espressione dell'energia ed equazione del moto

Possiamo ora scrivere l'equazione del moto:

$$F = -\frac{dC}{dx} = m \frac{d^2x}{dt^2}$$



- **A:** zona di instabilità
- **B:** zona di equilibrio instabile
- **C:** zona di instabilità
- **D:** zona di equilibrio stabile

Espressione dell'energia ed equazione del moto

Dobbiamo però aggiungere altri due "ingredienti" fondamentali:

- **i sistemi biologici sono dissipativi**
- **nel sistema è presente del rumore correlato**

Per fare questo aggiungeremo altre due forze ed una condizione:

- **una forza viscosa F_v del tipo $-bv$**
- **una forza stocastica ξ (Ornstein-Uhlenbeck)**
- **condizione di sovra-smorzamento (acceleraz. trascurabile)**

La forza viscosa può essere simulata sovrapponendo, al profilo del moto una guida a tenuta stagna contenente del fluido viscoso e all'interno della quale si muove la massa m .

La forza stocastica può essere simulata dall'azione di un terremoto.

Espressione dell'energia ed equazione del moto

L'equazione del moto diventa, allora:

$$\begin{aligned} F &= -\frac{dC}{dx} + F_v + \xi = -\frac{dC}{dx} - bv + \xi = \\ &= -\frac{dC}{dx} - b\frac{dx}{dt} + \xi = m\frac{d^2x}{dt^2} \end{aligned}$$

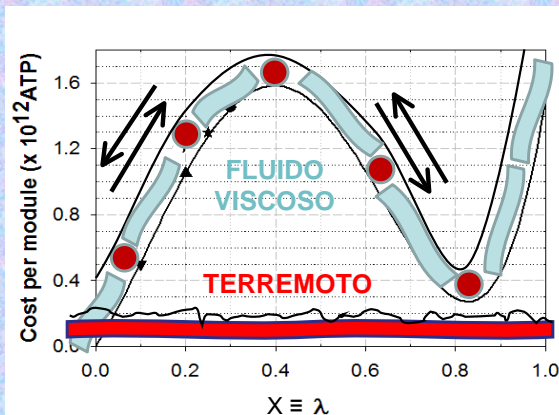
In fine, considerando il **regime sovra-smorzato** (acceleraz. trascurabile) e facendo qualche passaggio algebrico, otteniamo:

$$b\frac{dx}{dt} = -\frac{dC}{dx} + \xi$$

Questa è l'equazione di LANGEVIN in regime sovra-smorzato nel caso di rumore Gaussiano additivo e correlato.

Espressione dell'energia ed equazione del moto

Risolvendo numericamente, tramite simulazioni al computer, l'equazione precedente, è possibile trovare l'andamento della legge oraria $x(t)$. Grazie alla presenza del rumore otteniamo che:

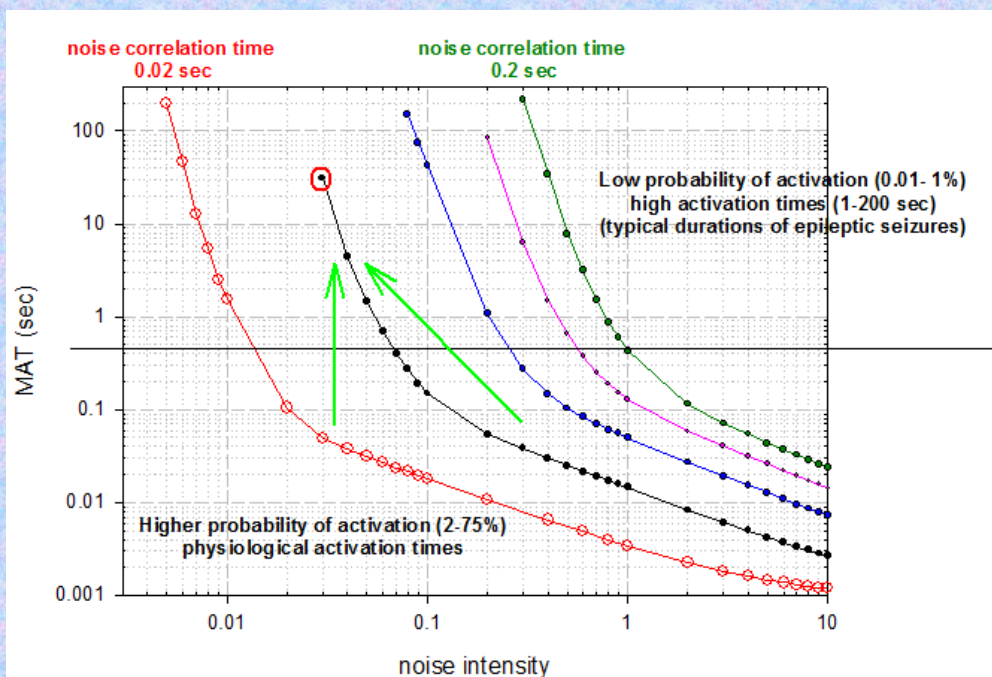


- la particella supera la zona sfavorevole
- cade nella buca
- permane nella buca per un certo tempo Δt e poi
- riesce tornando alla posizione 0.

Ritornando al modello di partenza, questo si traduce nel dire che: il rumore può indurre un'attivazione quasi totale della rete neuronale per un determinato intervallo di tempo Δt .

Risultati: i tempi di attivazione in funzione del rumore

Studiando le simulazioni, si possono misurare i **tempi di attivazione della rete neuronale** in funzione del livello di rumore ed del tempo di correlazione del rumore stesso, ottenendo i seguenti risultati:



- E' evidente che :
 - ❑ il rumore è capace di portare la rete neuronale in uno stato temporaneo di attivazione, e
- incrementando il tempo di correlazione del rumore si ha che:
 - ❑ fissato il valore di rumore si ha un maggiore mantenimento della stato attivato, e
 - ❑ l'effetto di stabilità indotto dal rumore viene traslato verso valori più alti di rumore.

- Concludendo possiamo dire che:
 - ❑ l'intensità del rumore ed il suo livello di correlazione può avere il ruolo di regolare il "timing" di attivazione dei neuroni dell'ippocampo
 - ❑ questo timing va da valori fisiologici (da decine a centinaia di millisecondi) a valori patologici (da pochi secondi a centinaia di secondi)
 - ❑ per spostare il timing verso valori fisiologici si può quindi agire sull'intensità del rumore neuronale.